

“APLICAÇÃO DE FITOSTERÓIDES (E SEUS ISÔMEROS), ÁCIDO FÓLICO,
 CIANOCOBALAMINA E PIRIDOXINA EM FIBRAS DIETÉTICAS
 (ALIMENTARES)

- ESTERÓIS:

Os ESTERÓIS são compostos característicos de todas as gorduras e óleos naturais (animais e vegetais); consta porém que, durante o procedimento industrial de refinação, os ESTERÓIS são retirados e apenas uma ínfima parte fica retida no óleo ou gordura destinados ao consumo humano. Parte dos ESTERÓIS são retirados durante as fases de refinação: neutralização alcalina, branqueamento e desodorização. Os ESTERÓIS seguem para a fabricação de sabões ou, após isolamento e purificação, são aproveitados como matéria prima na fabricação de vitamina D e hormônios.

- Constituição:

Os ESTERÓIS são álcoois secundários (grupo esteróides). Os ESTERÓIS dos óleos vegetais se conhecem coletivamente com o nome de FITOSTERÓIS. Os ESTERÓIS, são substâncias acíclicas que contém o núcleo do ciclopentanoperhidro fenantreno.

ESTERÓIS NATURAIS

Zoosteróis (origem animal)		Peso Molecular
Colesterol	: $C_{27} H_{46} O$	386,64
7 Dehidrocolesterol	: $C_{27} H_{44} O$	384,62
Coprosterol	: $C_{27} H_{48} O$	388,65

FITOSTERÓIDES

Ergosterol	: $C_{28} H_{44} O$	396,63
Stigmasterol	: $C_{29} H_{48} O$	412,67
Betasitosterol	: $C_{29} H_{50} O$	414,69

Campesterol : $C_{28}H_{48}O$ 400,66

Betasitostanol : $C_{29}H_{55}O$ 416,71

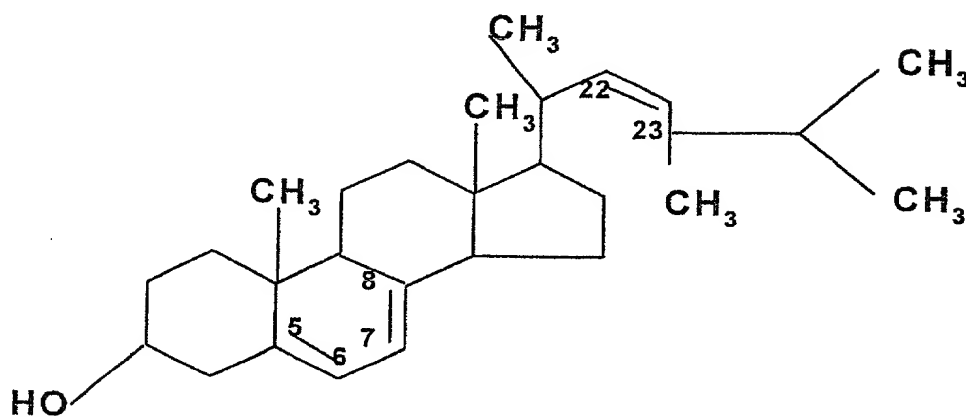
Portanto, os FITOSTERÓIDES (e seus isômeros) referem-se ao objetivo da presente invenção.

FITOSTERÓIDES

(fórmula estrutural)

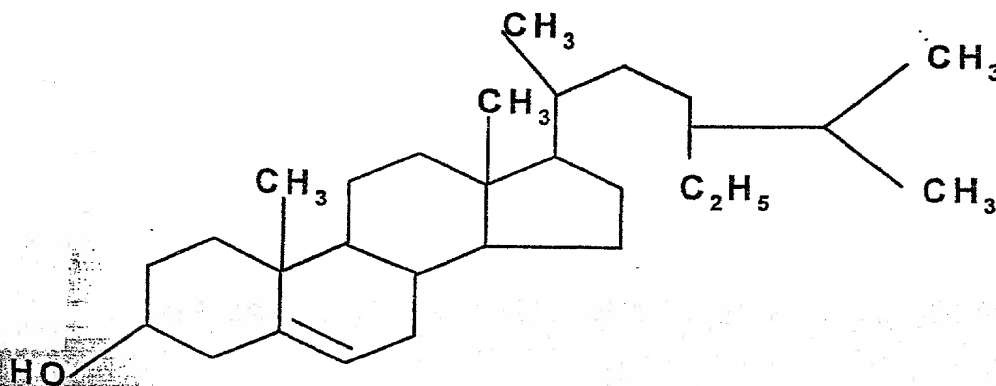
Ergosterol : $C_{28}H_{44}O$ p.m. 396,63

O Ergosterol apresenta três duplas ligações



Se diferencia do Stigmasterol por um grupo metil na cadeia lateral e duas duplas ligações conjugadas nas posições 5:6 e 7:8

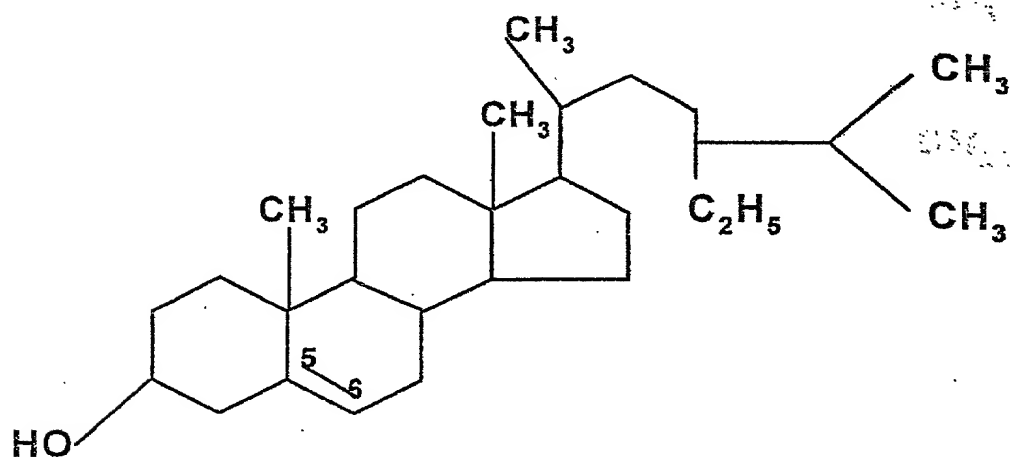
Stigmasterol : $C_{29}H_{48}O$ p.m. 412,67



• Betasitosterol

: $C_{29}H_{50}O$

p.m. 414,69

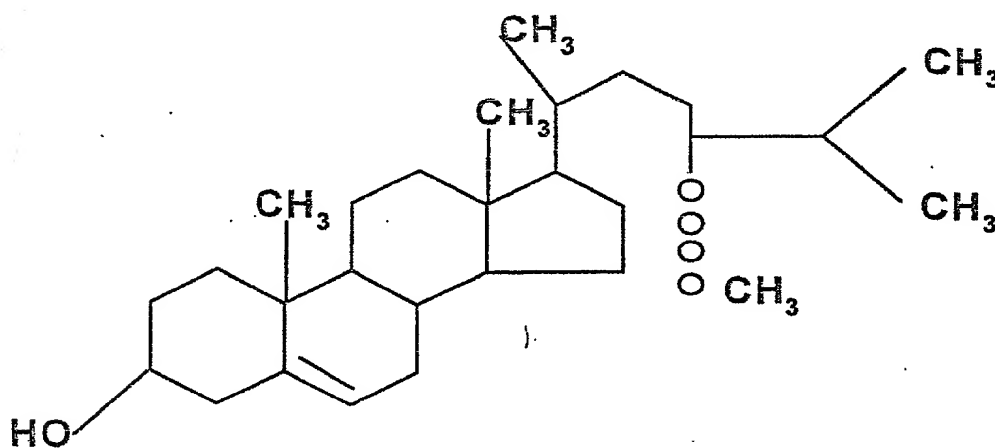


• Campesterol

: $C_{28}H_{48}O$

p.m. 400,66

Obtido de colza, soja, germen de trigo



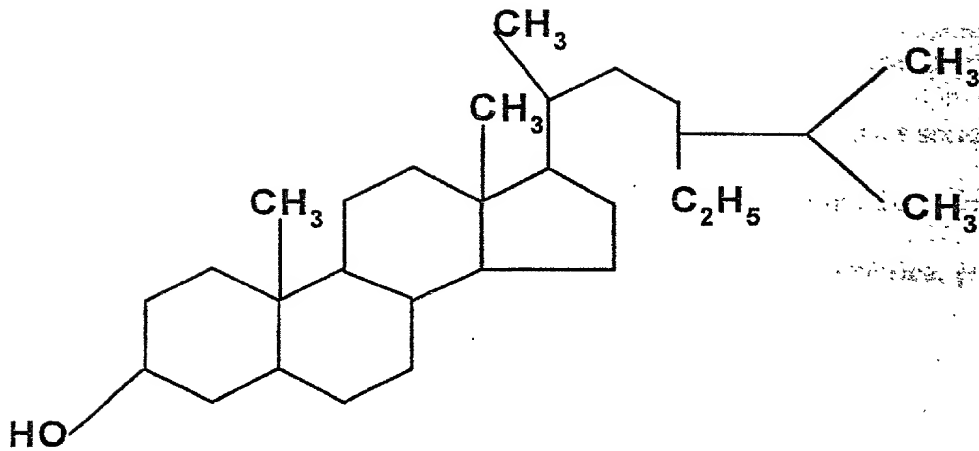
Difere-se do Betasitosterol, tendo um grupo metil no lugar de um etil, como substituinte na cadeia lateral e do Ergosterol, por não possuir dupla ligação na cadeia 7:8

• Betasitostanol

: $C_{29}H_{52}O$

p.m. 416,71

(Stigmastanol) - Dehidro- β -Sitostanol



Possui a mesma estrutura do Betasitosterol, porém, é de cadeia completamente saturada. Os FITOSTERÓIDES e seus isômeros principais - Ergosterol, Stigmasterol, Betasitosterol, Betasitostanol, serão utilizados na forma cristalizada, oleosa, alcóolica, aquosa, alginatos (algas e derivados) e mucilóides, com a finalidade de conferir a ação devida, de acordo com a prescrição identificada.

- FITOSTERÓIDES - Comportamento Bioquímico

- A Bioquímica Estática, configurada no comportamento dos ESTERÓIS no organismo humano revela, ainda não suficientemente, que a complexidade envolvida a cada fase de reação requer a disponibilidade presente de agentes bacterianos, sais, vitaminas, enzimas, minerais e catalizadores diversos, para completar, satisfatoriamente, o ciclo biológico-fisiológico. Esses conceitos básicos em questão se tornaram elementares para configurar o planejamento de atuação hipocolesterolemizante, a fim de se atingir resultados comprobatórios de eficiência na redução, sob controle, de colesterol na circulação entero-hepática.
- A Bioquímica Dinâmica poderá apontar com muita precisão a participação dos

ESTERÓIS, principalmente o Betasitosterol e o Betasitostanol, incorporados às FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES) utilizando-se o recurso de isótopos-radioativos, acompanhando as transformações processadas no organismo e suas respectivas secreções. Procurou-se, com a presente exposição de motivos, - comportamento bioquímico-, demonstrar que não se pode prevalecer uma tradicional reação estequiométrica, para se revelar as reações químicas comprobatórias.

A ação dos FITOSTERÓIDES está ligada ao metabolismo de lípides. Os FITOSTERÓIDES uso oral, praticamente não são absorvidos pelo intestino humano. Atribui-se grande semelhança com o colesterol pois as suas moléculas se acoplam nas micélas intestinais, sendo essas não absorvidas. A consequência do fato é a menor absorção de colesterol e correspondente diminuição nos quilomicrons. A diminuição no conteúdo hepático concorre, com estímulo à captação de LDL e menor produção de VLDL e apo B. Os FITOSTERÓIDES reduzem sistematicamente a Hipercolesterolemia. Os FITOSTERÓIDES são originados, dos óleos vegetais sendo, portanto, de origem natural e desprovidos de qualquer efeito colateral descrito para drogas Hipocolesterolemizantes. A utilização de FITOSTERÓIDES - via oral - não requer esforço para a criação de hábito de consumo, devido não possuir nenhum tipo de intolerância, e não necessita de adequação de paladar.

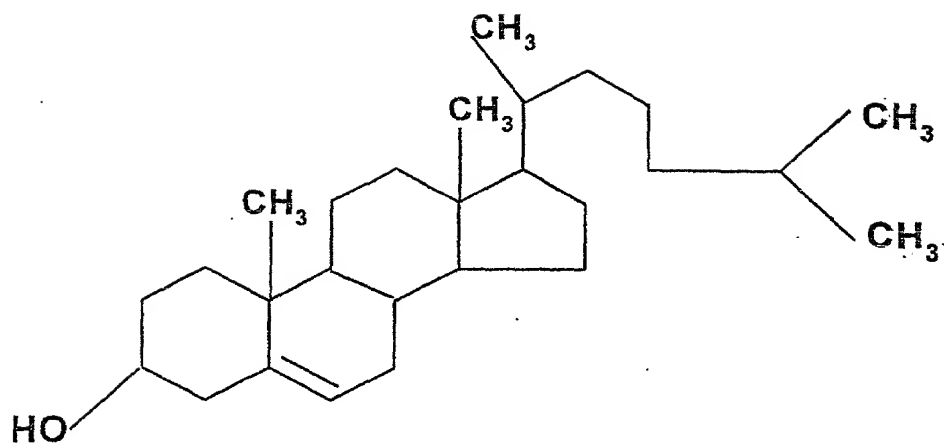
Os FITOSTERÓIDES, a nível intestinal vão se acoplar ao colesterol (zoosteróis) formando micelas não absorvíveis, proporcionando alto índice de inativação dos efeitos danosos à saúde provocados pelo colesterol (zoosteróis).

ZOOSTERÓIS (fórmula estrutural)

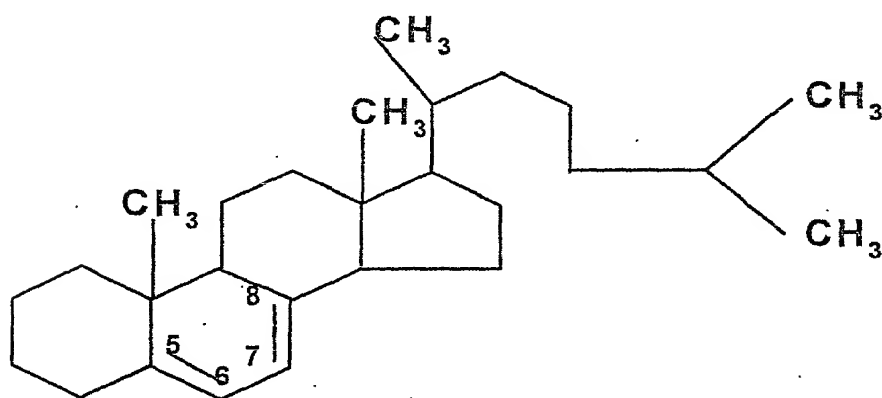
Colesterol

: $C_{27}H_{46}O$

p.m. 386,64

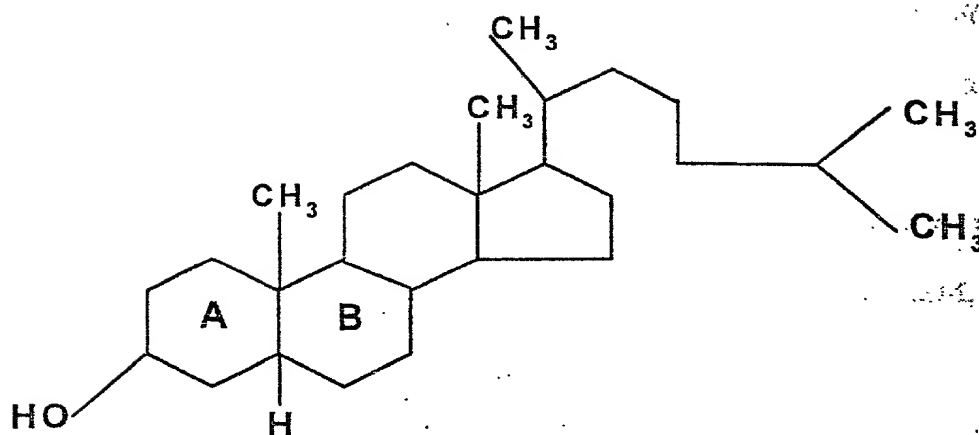


- 7. Dehidrocolesterol : $C_{27}H_{46}O$ p.m. 384,62



O 7. Dehidrocolesterol encontra-se, em pequena quantidade junto com o colesterol em quase todos os tecidos animais. Distingue-se do colesterol pela formação de dupla ligação entre os carbonos 7 e 8. Quando irradiado por luz ultravioleta, transforma-se em vitamina D3 (antirraquítica)

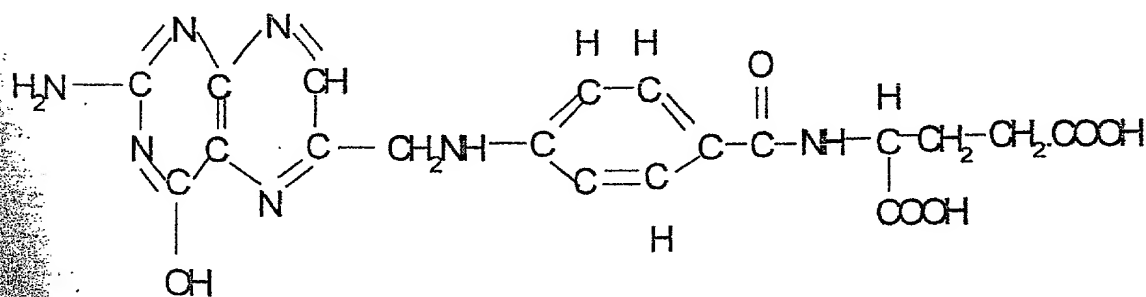
Coprosterol : $C_{27}H_{48}O$ p.m. 388,65



O Coprosterol é encontrado nas fezes, se constitui no produto final obtido da redução do colesterol no trato intestinal (por ação das bactérias intestinais). A respectiva redução proporciona a eliminação da dupla ligação, cuja união dos ciclos A/B é de configuração cis. Deve-se considerar que muitos indivíduos com níveis de colesterol acima de 240 mg/dl, não possuem defeitos de natureza genética, atribuindo-se, assim, a anomalias decorrentes da alimentação.

ÁCIDO FÓLICO

$C_{19}H_{19}N_7O_6$ - P.M. 441,40



Esta vitamina intervém na biosíntese de purinas e tiamina. Participa de diversos processos de crescimento e, sobretudo, na eritropoiese. Está presente no fígado, no rim, nas

leveduras, leite, ovo, sementes vegetais e folhas. Das folhas deriva o seu nome Fólico.

O ácido fólico (folacina, ácido pteroilglutâmico) é uma composição de ácido p-aminobenzóico e glutâmico com o nucleotéridina.

Na sua descoberta participaram muitos pesquisadores e devido as diferentes técnicas empregadas, surgiram fatores identificados por várias denominações: vitamina M, fator U, fatores R e S, fator do eluato de norite e fator streptococcus lactis (SLR).

O ácido fólico participa da síntese de grupo metil ($-CH_3$) nos processos de metilação da homocisteína para a formação de Metionina.

A Metionina é um aminoácido indispensável na dieta; ela mantém o equilíbrio nitrogenado para o crescimento e a vida. Sua carência interrompe o crescimento, provoca transtornos múltiplos, podendo levar à morte.

O ácido fólico, vitamina B6 e B12, participam da síntese orgânica da Metionina.

Outro fato, também significativo, é a capacidade de regenerar ácido tetrahydrofólico a partir de ácido N5 metiltetrahydrofólico, sendo esse a forma reduzida do ácido fólico, composto catalítico autorregenerativo, com participação na transferência de um carbono.

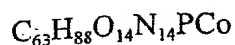
Sabe-se que o ácido fólico está presente em vários alimentos de origem vegetal; mesmo assim, as reservas orgânicas são diminutas e os mamíferos não podem sintetizá-lo. Assim sendo, o déficit de ácido fólico provoca a diminuição da síntese da tiamina. Este elemento participa da formação do ADN e não do ARN; o metabolismo da tiamina afeta o ADN, porém não compromete, em nada, a produção de ARN.

A histidina também tem o seu catabolismo prejudicado; embora sua significação clínica, acumula grandes quantidades do metabolito ácido formiminoglutâmico (FIGLU)

VITAMINA B12

(cianocobalamina)

FOF 90 634560



p.m. 1.355,4

A Vitamina B12 se apresenta com estrutura complexa em seus compostos, sendo a mais conhecida a cianocobalamina. Ela se encontra em produtos animais e no resultado do metabolismo de microorganismos.

A Vitamina B12 participa do metabolismo do Grupo-metil lábil - principalmente na biosíntese da Metionina, mediante a transformação da Homocisteína e da Colina mediante a participação da etanolamina.

A Vitamina B12 e o ácido fólico (ácido pteroilmonoglutâmico), participam de uma maneira geral, do metabolismo envolvente de sínteses e interrelação molecular das purinas.

A Vitamina B12 não é sintetizada no organismo humano. Admite-se que os depósitos normais no homem, provêm de aporte alimentar.

Poucas são as reações metabólicas inequivocamente dependentes de Vitamina B12. Reações já suficientemente esclarecidas são as da metilmalonil-CoA mutasa, atuantes na conversão isomérica entre metilmalonil - CoA e Succinil - CoA e, sobretudo, a metilação da Homocisteína à Metionina. Reação essa que produz Metionina e Tetrahydrofolato.

Por ocasião em que o procedimento de metilação da Homocisteína não ocorre com perfeição, resulta correspondentemente, em déficit relativo de Metionina.

A conversão de metilmalonato-Succinato participa dos ciclos de interconversão dos lipídios e carboidratos.

Estudos efetuados em pintainhos e ratos, administrando-se Homocisteína sem as substâncias fornecedoras do grupo metil (-CH₃) como Metionina, betaína e colina, demonstraram a ocorrência de interrupção no processo de crescimento dos animais.

Por ocasião da suplementação de extrato de fígado ou de Vitamina B12, obteve-se o crescimento correspondente. Portanto, a Vitamina B12 participa comprovadamente na

metilação da Homocisteína.

Existem outras cobalaminas, com propriedades de atividade de Vitamina B12

- | | |
|----------------------------|---------------|
| - Hidroxicobalamina | Vitamina B12b |
| - Forma anidra da anterior | Vitamina B12a |
| - Nitrocobalamina | Vitamina B12c |

- Vitamina B12 (Fontes de obtenção)

A obtenção de Vitamina B12, a partir de fígado bovino, torna-se inviável devido ao custo final elevado do produto.

Para se produzir 1 g de Vitamina B12, são necessárias 4 toneladas de fígado bovino.

Com a devida verificação de que os microorganismos intestinais sintetizam a Vitamina B12, estabeleceu-se o procedimento de produção industrial a partir de fermentação do *Streptomyces griseus* (o mesmo que produz a estreptomicina).

A sua concentração, tanto no líquido de fermentação como no fígado, é de uma parte por milhão (1 p.p.m).

VITAMINA B6

(Piridoxina)

$C_8H_{11}O_3N$. HCL (cloridrato de Piridoxina) p.m. 205,6

A Vitamina B6 se apresenta com três componentes de atividade e se distingue pelo grupo funcional na posição 4, ou seja, um álcool piridoxina (piridoxol), um aldeído (piridoxal) e uma amina (piridoxamina). Estes três componentes (compostos) são denominados em conjunto: Piridoxina.

O aldeído da Piridoxina (piridoxal) e a piridoxamina possuem também atividade vitamínica, designadas como vitaminas do grupo da Piridoxina. Nos tecidos, ela se encontra normalmente esterificada com o ácido fosfórico e combinada a protídeos de caráter

enzimático.

O fosfato de piridoxal apresenta-se como a coenzima das enzimas transaminases.

A transaminação no organismo humano tem a sua importância na participação de desaminação de aminoácidos pela transferência do grupo amina ao ácido α -cetoglutarico e respectiva formação de ácido glutâmico.

O produto industrial e comercial de Vitamina B6 é o cloridrato do álcool (cloridrato de Piridoxina). Portanto, 1mg de cloridrato de Piridoxina corresponde a:

- 0,82mg de Piridoxina (piridoxol);
- 0,81mg de piridoxal;
- 0,82mg de piridoxiamina

Na forma de piridoxal - 5 - fosfato, a Vitamina B6 age como coenzima de fermentos catalizadores da transaminação, desaminação, descarboxilação, desulfidação e desdobramentos diversos ou sínteses dos aminoácidos.

A desaminação e a desulfidação estão relacionadas ao catabolismo e anabolismo dos aminoácidos, principalmente no fígado.

O metabolismo normal de aminoácidos é de grande importância para as reações de desintoxicação com respectiva eliminação de substâncias nocivas para o organismo humano.

A Vitamina B6 também participa da manutenção de um nível normal de CoA no fígado.

O metabolismo dos ácidos graxos se apresenta reduzido, na falta de Vitamina B6, proporcionando transtornos no metabolismo dos lipídios.

No metabolismo da cisteína as reações da Vitamina B6 relaciona-se com a transferência do enxofre da Metionina para a serina, afim de resultar na cisteína. Portanto, a Vitamina B6

relaciona-se com a transaminação e com a transulfuração. A respectiva remoção do enxofre da cisteína ou da Homocisteína, tem a participação da desulfidrases, com o auxílio do piridoxalfosfato como coenzima.

A Vitamina B6, assim sendo, desempenha várias funções no metabolismo dos aminoácidos:

- como coenzima para descarboxilação e a desaminação da serina e da treonina;
- na transaminação, transulfuração e dessulfuração da cisteína e da Homocisteína;
- na quinureninase;
- na transferência de aminoácidos para o interior das células.

FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES)

A utilização de FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES) na alimentação humana está consolidada nas sociedades urbanas mais esclarecidas, à semelhança de tantos outros produtos, como ocorreu a partir da década de 20, com o açúcar refinado.

As FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES) correspondem aos resíduos orgânicos dos alimentos (vegetais e animais) que não podem ser hidrolizados pelas secreções digestivas humanas. As FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES), com a finalidade de contribuição à saúde, se apresentam no mercado (nacional) como: flocos de cereais, Musli, Granola, All Bran, biscoitos, farelos em geral de sementes (trigo, aveia, cevada, centeio, plantago, etc.), mucilagens, alginatos, autólises de produtos animais e resíduo de extração de açúcar da beterraba.

Os componentes principais se constituem em substâncias estruturadas difundidas na parede celular dos vegetais: celulose, hemicelulose, pectina e lignina, bem como polissacarídeos não estruturados (gommas, mucilagens e polissacarídeos algáceos) presentes também no citoplasma celular.

Celulose:

Quimicamente, a celulose consiste em polímeros lineares D. glicose ligados em β -1-4 glucosídicas. Portanto, a celulose é um polímero linear da glicose (carboidrato), possui um peso molecular variando de 600.000 a 2.000.000. A função primordial da celulose no intestino é ligar-se com a água, podendo uma grama reter 400 mg de água.

- Hemicelulose:

A hemicelulose consiste de homo ou heteropolissacarídeos complexos e de elevado peso molecular. O polímero possui de 150 a 250 unidades de manose. A hemicelulose pode ser de dois tipos:

- hemicelulose A

contém resíduos de:

- xilose;
- galactose;
- manose;
- arabinose;
- glicose

- hemicelulose B (ácida)

contém resíduos de:

- ácidos urônicos
(galacturônico e glicurônico)

Tal como a celulose a hemicelulose, também é um carboidrato, constituído por pentoses e hexoses, sendo muitas vezes ramificadas. O seu peso molecular varia de 10.000 a 20.000.

A nível intestinal a hemicelulose possui a capacidade de reter água e a propriedade de ligar-se a cátions.

Pectina:

A pectina encontra-se na parede vegetal, unida com a hemicelulose e entremeada com as fibras de celulose. A pectina e as substâncias pectínicas consistem de uma combinação coloidal de polissacarídeos, derivados de polímeros de ácido galacturônico com cadeias de pentose e hexose, com peso molecular em torno de 60.000 a 90.000. Forma gel com água (retendo-a) e liga-se a cations e material orgânico e promove a excreção de ácidos biliares.

- Lignina:

A lignina é um polímero de 1.000 a 10.000 de peso molecular, constituído por unidades de finil-propano unidos por ligação carbono-carbono, não é um carboidrato. No tratamento intestinal representa um inibidor da digestão microbiana da parede celular, pois reveste a celulose e hemicelulose e pode inibir o desdobramento dos carboidratos da parede celular.

A lignina possui a capacidade de combinar com os ácidos biliares, formando complexos não absorvíveis (insolúveis), reduzindo os níveis de colato no sangue e proporcionando a transformação do colesterol hepático em sais biliares.

- Polissacarídeos não estruturados (gomas, mucilagens e polissacarídeos algáceos) presentes também no citoplasma celular.

- Gomas

As gomas se constituem de exsudados vegetais (plantas), tendo como unidade primária: galactose, ácido glicurônico, manose, ácido galacturônico.

- Mucilagens

As mucilagens são provenientes do metabolismo corrente dos vegetais, tendo como unidade primária: galactose, manose, glicose, manose arabinose, xilose ácido galacturônico.

As gomas e mucilagens representam um complexo de polissacarídeos não estruturais, pode formar gel no intestino delgado e se ligar aos ácidos biliares e outros materiais orgânicos.

Promovem o aumento de volume do bolo fecal e participam na redução do colesterol,

através de alteração no metabolismo dos sais.

• Polissacarídeos algáceos:

Decorrem de unidades primárias de: manose, xilose, ácido glicorônico e são polímeros complexos. A fermentação anaeróbica dos polissacarídeos resulta em energia para desenvolvimento e preservação da flora bacteriana do colon.

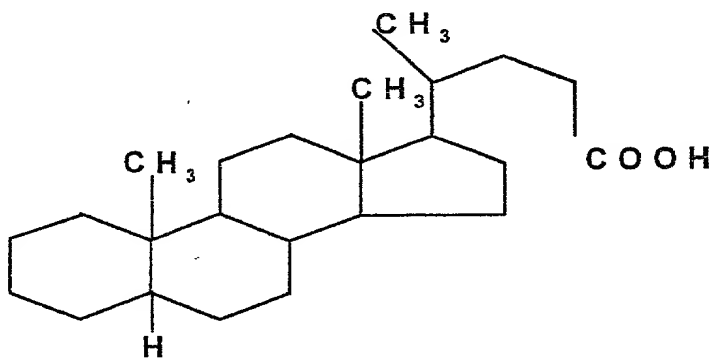
A microflora do colon, por sua vez, desidroxila ácidos biliares e hidrolisa conjugados glicorônicos e pode mesmo sintetizar vitaminas.

- Ácidos biliares:

A estrutura cíclica, derivação do perhidrociclopentanofenantreno, com cadeia lateral com função ácida. Admite-se como derivados hidroxilados e ácido colânico.

A estrutura espacial dos ciclos corresponde: androstano, coprostano e hidroxila do ácido litocólico, ao epi-coprostanol.

- ácido colânico : $C_{24}H_{40}O_2$ p.m. 360,56

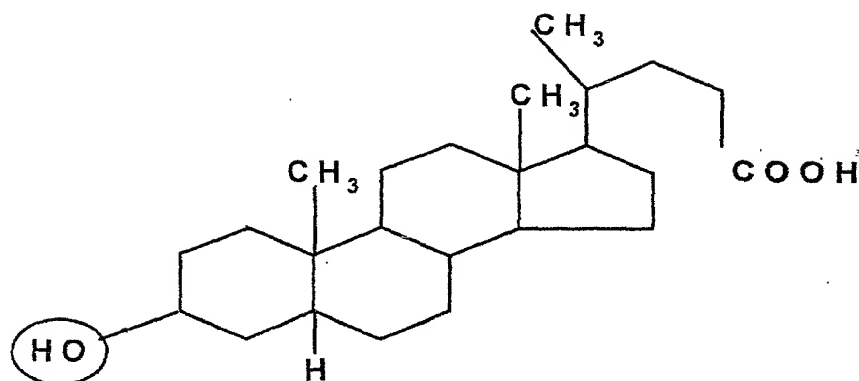


Na bile humana depara-se:

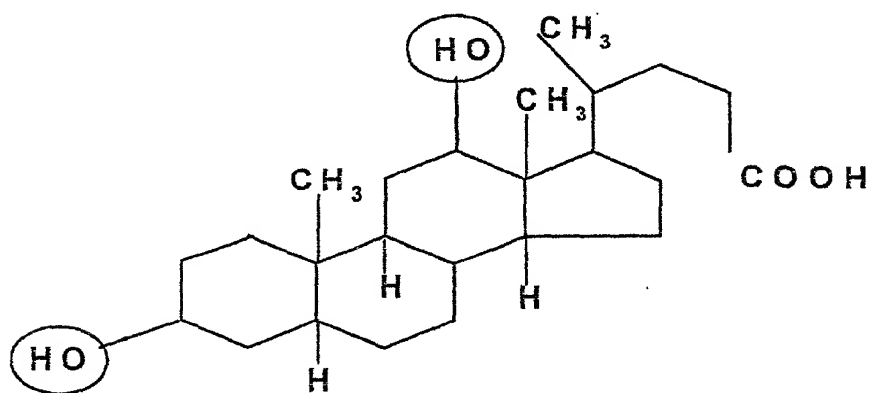
- ácido litocólico contendo uma hidroxila alcoólica ($C_{24}H_{40}O_3$);
- ácido desoxicólico, com duas hidroxilas ($C_{24}H_{40}O_4$);
- ácido antropocólico (isômero do desoxicólico) ($C_{24}H_{40}O_4$);
- ácido cólico, com 3 hidroxilas ($C_{24}H_{40}O_5$).

outros de menores significâncias.

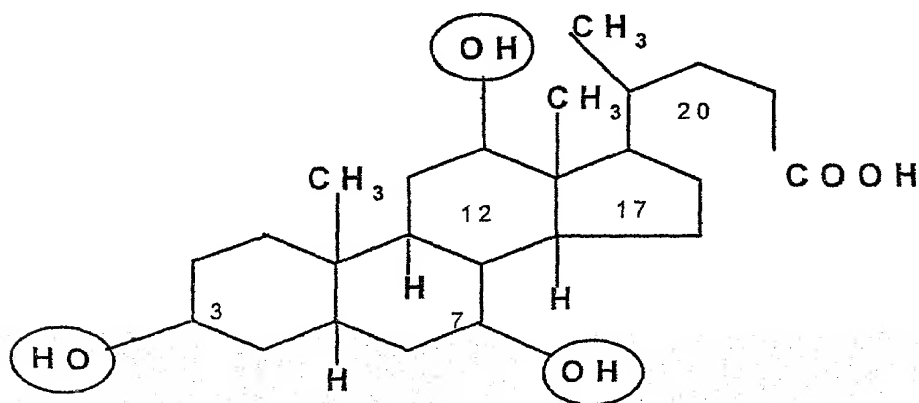
ácido litocólico : $C_{24}H_{40}O_3$ p.m. 376,56



ácido desoxicólico : $C_{24}H_{40}O_4$ p.m. 392,56

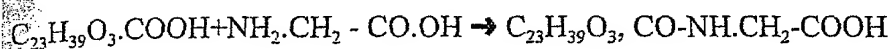


ácido cólico : $C_{24}H_{40}O_5$ p.m. 408,56



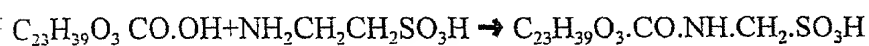
NOTA:

Esses ácidos se encontram na bile, na forma de sais (maioria sódicos) e demais ligados a glicocola e a taurina (tipo peptídico) fixados à carboxila do ácido biliar (grupo amina do ácido aminado).



O ácido glicocólico encontra-se na bile em forma de sal sódico.

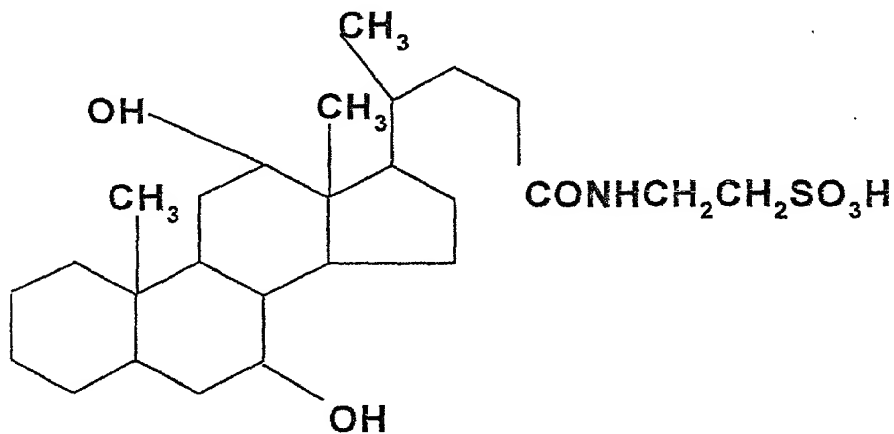
O ácido cólico também reage com a taurina ($NH_2CH_2-CH_2SO_3H$) resultando o ácido taurocólico. A taurina é um aminoácido, provém da cisteína ou oxidação da cistina.



ácido cólico

taurina

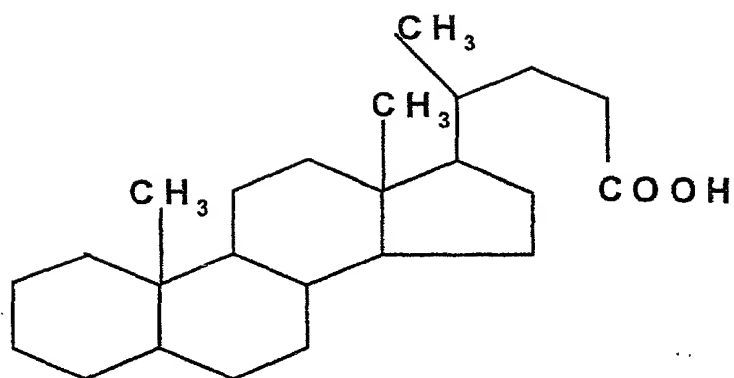
ácido taurocólico



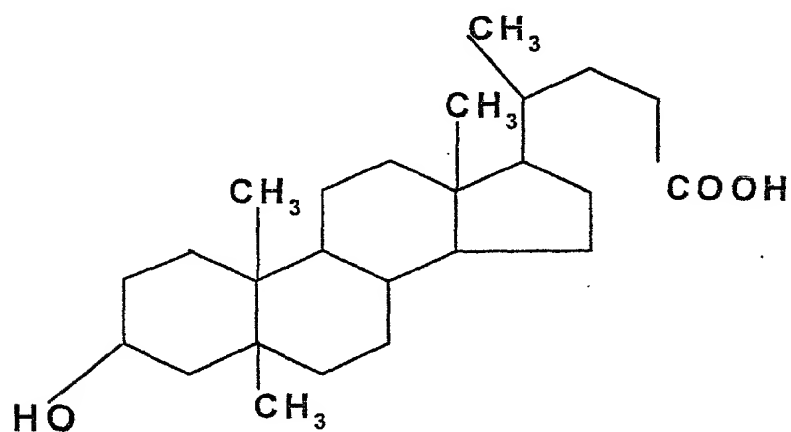
Demais derivados do ácido cólico:



(obtido do etilcolanoto)

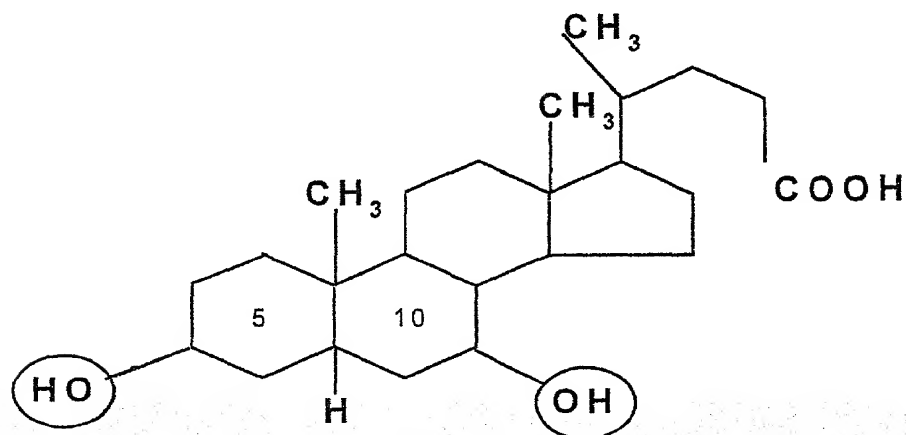


- ácido Ursodesoxicólico : $C_{24}H_{40}O_4$ p.m. 392,56



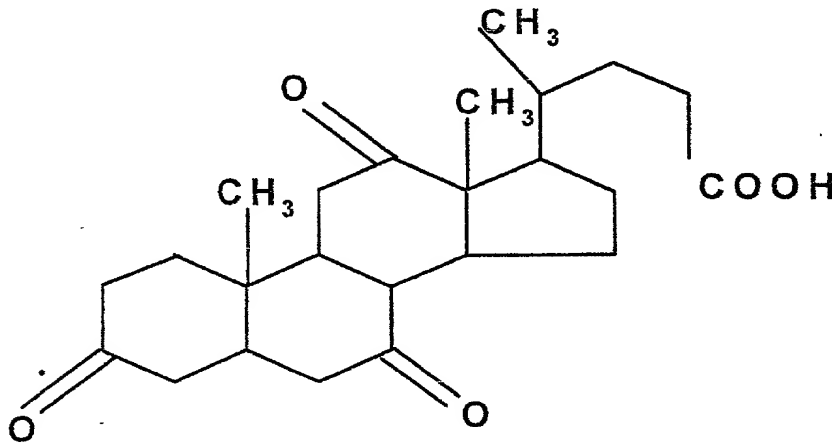
- ácido chenodesoxicólico (constituente da bile)

$C_{24}H_{40}O_4$ p.m. 392,56



- ácido dehidrocólico : $C_{24}H_{34}O_5$ p.m. 402,51

preparado do ácido cólico por oxidação CrO_3 , em ácido acético glacial.



NOTA:

Admite-se que os ácidos biliares são produzidos no fígado. Isso pode-se comprovar, administrando-se COLESTEROL marcado (deutério). Verifica-se que parte é oxidado, formando-se ácidos biliares. Tem-se que considerar, também, a síntese direta dos sais biliares e do colesterol. Os sais biliares, são insolúveis em água e solúveis em álcool, porém, são redutores de tensão superficial, batótonos com isso, favorecem a dissolução de substâncias poucos solúveis ou insolúveis. Experimentalmente se comprova que solução de desoxicolato de sódio, proporciona aumento de solubilidade de ácidos graxos, mentol, cânfora, em água.

Propriedades de grande importância nos procedimentos de digestão e absorção de gorduras.

- Associação de Fitosteróides e Ácidos Graxos Poliinsaturados (série - ômega 3 e ômega 6) e Fibras Dietéticas (Alimentares).

Os Fitosteróides (e seus isômeros) e ácidos graxos poliinsaturados, incorporados às Fibras Dietéticas (Alimentares), vão constituir uma ASSOCIAÇÃO altamente potencializada de contribuição terapêutica a uma maior gama de necessidade de aplicação.

As Fibras Dietéticas (Alimentares) como "excepiante" e com a sua ação fisiológica e medicamentosa, dignifica a ASSOCIAÇÃO, proporcionando o mais largo espectro de contribuição terapêutica.

O posicionamento do produto da ASSOCIAÇÃO de Fitosteróides e Ácidos Graxos Poliinsaturados (série - ômega 3 e ômega 6) e Fibras Dietéticas (Alimentares) será na direção.

Medicinal - não ético

Complemento alimentício (natural)

A apresentação poderá ser em forma de pó, drágeas, cápsulas, comprimidos, pastas, emulsões diversas, granulado e concentrado emulsionado. O detalhe da apresentação do produto para o uso prescritivo será estabelecido de conformidade com a aplicação terapêutica ou com o hábito facilitado de ingestão. Tanto a forma do produto quanto as quantidades embaladas estarão de acordo com o uso específico e sua respectiva contribuição de consumo.

A tecnologia de produto é por demais ampla e esclarecida e pode transformar todas as idéias e concepções prescritas pela Farmacodinâmica, configurada, em apresentação de consumo específico, assegurando ação indiscutível.

“APLICAÇÃO DE FITOSTERÓIDES (E SEUS ISÔMEROS), ÁCIDO FÓLICO, CIANOCOBALAMINA E PIRIDOXINA EM FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES)”, caracterizados principalmente por Ergosterol, Stigmasterol, Betasitosterol, Campesterol e Betasitostanol.

A apresentação poderá ser em forma de pó, drágeas, cápsulas, comprimidos, pastas, emulsões diversas, granulado e concentrado emulsionado.

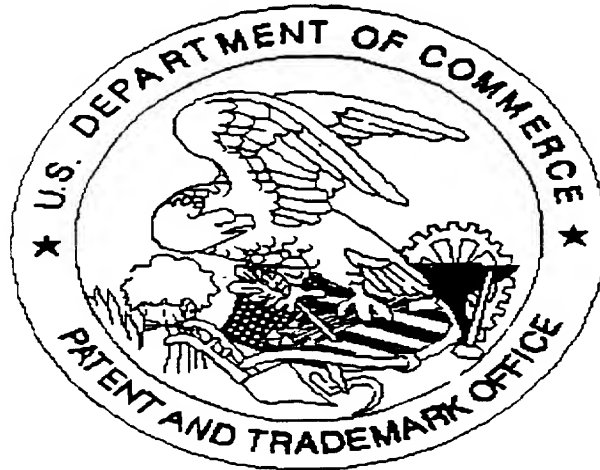
RESUMO

“APLICAÇÃO DE FITOSTERÓIDES (E SEUS ISÔMEROS) ÁCIDO FÓLICO, CIANOCOBALAMINA E PIRIDOXINA EM FIBRAS DIETÉTICAS (ALIMENTARES)”. Trata-se de uma ASSOCIAÇÃO de agentes químicos com a precípua intenção de ação farmacológica para se evitar o risco de enfarto e acidente vascular cerebral decorrentes do desenvolvimento do processo aterosclerótico e da homocisteinemia decorrente da idade.

É de extrema importância a atuação no sentido de evitar o aumento da Homocisteína endógena.

A homocisteína em níveis elevados no sangue, decorrente de erro genético e demais circunstâncias biológicas proporciona consequências danosas ao organismo humano (oclusão de artérias, alterações oculares, osteoporose, sistema nervoso).

United States Patent & Trademark Office
Office of Initial Patent Examination — Scanning Division



Application deficiencies found during scanning:

☐ Page(s) _____ of _____ were not present
for scanning. (Document title)

☐ Page(s) _____ of _____ were not present
for scanning. (Document title)

■ There are only 17 pages of Spec. nat 22.

✓ Scanned copy is best available. All pages.